

Использование фликкер-шумовой спектроскопии в диагностике фоточувствительной эпилепсии на основе анализа магнитоэнцефалограмм человека

С.А. Демин¹, О.Ю. Панищев¹, Р.Р. Латыпов¹, С.Ф. Тимашев²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Кремлевская 18, Казань, Россия, 420008

²Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова, Воронцово Поле 10, Москва, Россия, 105064

Аннотация. В настоящей работе показано, что использование одного из подходов «наук о данных» – фликкер-шумовой спектроскопии позволяет установить особенности патологической биоэлектрической мозговой активности для случая фоточувствительной эпилепсии. Проводится анализ сигналов магнитоэнцефалограмм, фиксируемых в условиях воздействия мерцающих цветовых стимулов на пациента с фоточувствительной эпилепсией и группу здоровых волонтеров. В более ранних работах авторов были установлены диагностические критерии фоточувствительной эпилепсии, которые, прежде всего, связаны с нарушением частотно-фазовой синхронизации в отдельных областях коры головного мозга. Дальнейшие исследования кросс-корреляций на основе метода фликкер-шумовой спектроскопии позволили установить, что нарушения частотно-фазовой синхронизации в сигналах пациента связаны не только с появлением высокочастотных составляющих (50÷100 Гц) в спектрах мощности отдельных сигналов, но и деформацией двухпараметрических 3D кросс-корреляторов. Обнаруженные закономерности позволяют определить принципы диагностирования этой патологии, а также предложить способы оценки эффективности используемых терапевтических воздействий.

1. Введение

Высокий уровень индивидуальности внешних и поведенческих черт каждого человека проявляется как в специфичности откликов каждого организма на различные тестовые воздействия, так и в характере биомедицинских сигналов – электрокардиограмм (ЭКГ), электроэнцефалограмм (ЭЭГ), магнитоэнцефалограмм (МЭГ), измеряемых при стандартных процедурах медицинского обследования. Каждый из сигналов $V(t)$, где t – время, фиксируемых на некотором временном интервале T с частотой дискретизации f_d , является проявлением сложной совокупности физиологических процессов в организме и может содержать в себе большой объем информации о состоянии как отдельного органа, так и организма в целом [1].

Возможным «инструментом» для решения проблем индивидуализации при анализе биомедицинских сигналов может стать метод фликкер-шумовой спектроскопии (ФШС) [2–4]. Основное отличие ФШС от иных методов анализа хаотических сигналов заключается в применении информационных параметров, характеризующих составляющие исследуемых сигналов в разных диапазонах частот, а также в возможности извлечения информации из

одновременно измеряемых сигналов с целью выявления частотно-фазовых соответствий в функционировании взаимосвязанных подсистем исследуемой целостной системы. Согласно ФШС методологии, индивидуальные особенности эволюции сложных систем проявляются, прежде всего, в низкочастотных составляющих продуцируемых сигналов, отражающих специфический для каждой системы набор собственных и инициируемых сторонними воздействиями частот, интерференционные вклады таких резонансов. На фоне такого типа низкочастотных «огигающих» неизбежно присутствуют более высокочастотные хаотические («шумовые») составляющие как совокупности разного типа нерегулярностей: «скачков» и более высокочастотных «всплесков». При этом в последовательностях указанных хаотических составляющих исследуемых динамических переменных практически всегда выявляются высоко индивидуальные для каждой системы, информационно значимые корреляционные взаимосвязи.

Основная задача данной работы – показать, как ФШС методология, отражающая высокий уровень «индивидуальности» биомедицинских сигналов $V(t)$, где t – время, фиксируемых на некотором временном интервале T с частотой дискретизации f_d , позволяет «отстраиваться» от такой индивидуальности сигналов, выявляя информационно значимые факторы при решении задач диагностирования состояния организма, выбора методов лечения и контроля терапии, на основе введенных в ФШС двухпараметрических кросс-корреляторов одновременно фиксируемых сигналов $V(t)$. В качестве таких сигналов будут рассматриваться сигналы магнитоэнцефалограмм, измеряемых на пространственно разделенных участках скальпа различных испытуемых. Здесь следует иметь в виду, что извлекаемая информация из одновременно измеряемых МЭГ или ЭЭГ сигналов с установлением, прежде всего, определенных соотношений между характерными частотами и фазами возбуждений различных участков коры головного мозга – определенных ансамблей нейронов, характеризует функционирование мозга как целостной системы. При неизбежности разнообразных сторонних воздействий на организм человека, нормальному функционированию различных участков коры головного мозга должен соответствовать некоторый оптимальный уровень таких взаимосвязей. Наличие асинхронности или аномально высокой степени синхронизации, характеризующих отклонения от крайне индивидуального для каждого организма допустимого уровня взаимосвязей между различными участками коры головного мозга, часто выступает показателем патологической мозговой деятельности [5–7].

Ниже будет показано, что использование двухпараметрических ФШС кросс-корреляторов открывает не только новые возможности в установлении динамических взаимосвязей между различными участками коры головного мозга, но и позволяет перейти от качественных оценок в выявлении патологий к количественным характеристикам, отражающим как высокий уровень индивидуальности сигналов каждого испытуемого, так и меру нарушения частотно-фазовой синхронизации между определенными участками коры головного мозга, что крайне важно для объективной диагностики и выбора последующей терапии.

2. Двухпараметрические ФШС кросс-корреляторы

ФШС подход позволяет получать прямую информацию о динамике корреляционных взаимосвязей между одновременно измеряемыми сигналами – динамическими переменными $V_i(t)$ и $V_j(t)$ одной сущности, измеряемыми в пространственно разнесенных точках i и j исследуемой системы, либо сигналами разной природы. Соответствующее выражение для 3D «двухточечных» корреляторов или кросс-корреляторов представляется в виде [2, 3, 5]:

$$q_{ij}(\tau, \theta_{ij}) = \left\langle \left[\frac{V_i(t) - V_i(t + \tau)}{\sqrt{2}\sigma_i} \right] \left[\frac{V_j(t + \theta_{ij}) - V_j(t + \theta_{ij} + \tau)}{\sqrt{2}\sigma_j} \right] \right\rangle_{T - \tau - |\theta_{ij}|}, \quad (1)$$

$$\sigma_i(\tau) = \left\{ \left\langle [V_i(t) - V_i(t + \tau)]^2 \right\rangle_{T - \tau - |\theta_{ij}|} \right\}^{\frac{1}{2}},$$

где τ – «время задержки» (полагаем $\tau > 0$), θ_{ij} – параметр «смещения во времени». Речь идет о зависимостях значений $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$ кросс-корреляторов от τ и θ_{ij} как временных параметров – «пространственном» (3D) представлении сложной поверхности $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$. Наибольший интерес вызывают интервалы изменения параметров τ и θ_{ij} , при которых максимально выражена корреляция $q_{ij}(\tau, \theta_{ij}) \sim 1$ или антикорреляция $q_{ij}(\tau, \theta_{ij}) \sim -1$ в изменениях значений $V_i(t)$ и $V_j(t)$. При этом знак и величина параметра θ_{ij} при максимальных величинах $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$ фактически характеризует причинно-следственную связь между сигналами $V_i(t)$ и $V_j(t)$, а также характерное время передачи информации между точками (или событиями) i и j . Очевидно, что величина и характер двухпараметрических выражений (1) могут зависеть как от выбора интервала T усреднения, так и от выбора интервалов изменения параметров τ и θ_{ij} . Для обеспечения статистической достоверности получаемых зависимостей будем требовать выполнение условия: $\tau_{\max} + |\theta_{\max}| \leq T/2$.

3. Предварительные результаты исследований магнитоэнцефалограмм человека

Магнитоэнцефалограммы как нейромагнитные сигналы-отклики коры головного мозга на воздействия цветового мерцающего стимула RB (красный-синий) регистрировались у группы здоровых испытуемых (9 человек) и пациента с фоточувствительной эпилепсией. Фоточувствительная эпилепсия (ФЧЭ) – заболевание, при котором наблюдается чрезмерная нейронная активность, возникающая при мерцающих световых воздействиях, особенно у детей, и сопровождающаяся различными клиническими и параклиническими проявлениями. Сигналы-отклики с частотой дискретизации 500 Гц на воздействия цветовых стимулов фиксировались 61 СКВИДом, которые располагались на всей поверхности головы и были способны регистрировать слабые градиенты магнитной индукции $\sim 10^{-11} - 10^{-10}$ Тл/см, генерируемые отдельными участками коры головного мозга человека [8, 9]. Длительность каждого анализируемого сигнала составляла $T \approx 1.7$ с (845 отсчетов).

Проведенный в работах [4, 5] ФШС анализ МЭГ сигналов выявил ряд динамических различий в характере корреляционных связей, проявляющихся в МЭГ сигналах-откликах пациента по сравнению с соответствующими (по месту локализации сенсоров) сигналами-откликами испытуемых. Было показано, что области коры головного мозга человека в окрестности 10 сенсора (лобная часть скальпа), 59 (правая височная часть), как и некоторых других, являются зонами локализации патологических механизмов ФЧЭ и, возможно, очагами распространения аномального коллективного возбуждения нейронов коры и подкорковых структур, приводящего, в конечном итоге, к эпилептическому приступу. В данной работе будут представлены результаты кросс-корреляционного анализа МЭГ сигнала-отклика, регистрируемого 59 сенсором, а также сигналов, фиксируемых менее специфическими (что было установлено в ходе предварительного исследования) сенсорами с номерами 18, расположенным в лобной области скальпа испытуемых, и сенсором 43 – в затылочной области. Кроме того, мы ограничимся представлением результатов ФШС анализа нейромагнитных откликов 1-го и 6-го здоровых испытуемых, а также пациента с ФЧЭ.

4. Особенности частотно-фазовой синхронизации в нейромагнитных сигналах-откликах

Как показано в [4, 5], в ФШС кросс-корреляционных зависимостях тоже проявляется высокая индивидуальность сигналов-откликов на используемые цветовые стимулы, характеризующая меру частотно-фазового соответствия пар сигналов-откликов. Однако показатели такой индивидуальности выявляются на фоне диагностически значимой неспецифической информации, отражающей меру нарушения частотно-фазовой синхронизации сигналов, формирующихся в вполне определенных участках коры головного мозга. Это демонстрируют рисунки 1 и 2, на которых представлены 3D кросс-корреляторы (см. уравнение (1)) сигналов-откликов сенсоров 18 и 59, а также сенсоров 43 и 59, фиксируемых для 1-го и 6-го волонтеров, а также пациента. Как следует из рисунков 1a,b и 2a,b, соответствующие кросс-корреляционные зависимости, фиксируемые у 1-го и 6-го пациентов, характеризуются наличием четкой крупномасштабной структуры, отражающей доминирование в динамике

набора низких частот. Основная информация, содержащаяся в представленных зависимостях, относится к проявлению частотно-фазовой синхронизации сигналов-откликов сенсоров 18 и 59, а также 43 и 59. Действительно, в соответствии с зависимостью (1), последовательные максимальные значения $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$, фиксируемые на рисунках 1a,b и 2a,b при $\theta_{ij} > 0$, означают, что сигнал-отклик сенсора 59 следует с определенной периодичностью за сигналами-откликами сенсоров 18 и 43. В то же время, последовательные максимальные значения $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$, фиксируемые на рис. 1a,b и 2a,b при $\theta_{ij} < 0$, означают, что сигнал-отклик сенсора 59 с той же самой периодичностью предшествует сигналам-откликам сенсоров 18 и 43. Фактически это означает, что области коры головного мозга, в которых формируются сигналы-отклики на цветовой стимул, фиксируемые одновременно сенсорами 18 и 59, а также 43 и 59, функционируют синхронно по фазе и по частоте. Естественно полагать, что такая частотно-фазовая синхронизация указанных областей при их отклике на воздействие флуктуирующего цветового стимула обуславливается функционированием мозга как целостной системы.

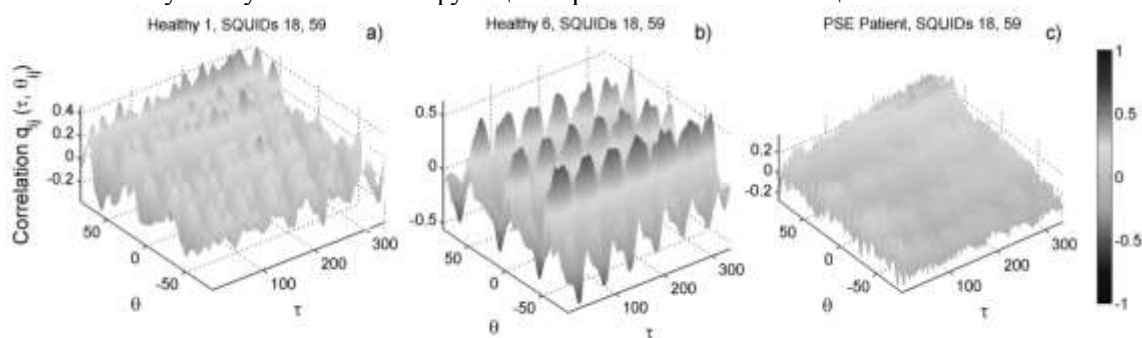


Рисунок 1. 3D кросс-корреляторы $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$, вычисленные для МЭГ сигналов двух здоровых испытуемых (а. б) и пациента с фоточувствительной эпилепсией (с). Сигналы-отклики фиксировались с областей коры головного мозга в окрестностях 18 и 59 СКВИД-сенсоров.

При этом в соответствующих кросс-корреляторах $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$, фиксируемых у пациента (рис. 1с и 2с), наряду с низкочастотными составляющими проявляются мелкомасштабные осцилляции (в данном случае определяются, прежде всего, сигналом-откликом сенсора 59), отражающие наличие в откликах пациента более высоких, чем у здоровых испытуемых, частот. Но информативно более важным в данном случае оказывается возникновение очевидной асимметрии в 3D кросс-корреляторах сигналов-откликов, фиксируемых теми же самыми парами сенсоров у пациента. И такое нарушение частотно-фазовой синхронизации можно рассматривать как указание на патологию в функционировании мозга как целостной системы. Важно подчеркнуть, что на основе ФШС кросс-корреляторов (1) могут быть введены количественные показатели, характеризующие уровень нарушения частотно-фазовой синхронизации сигналов-откликов $V_i(t)$ и $V_j(t)$, измеряемых в областях i и j скальпа значений.

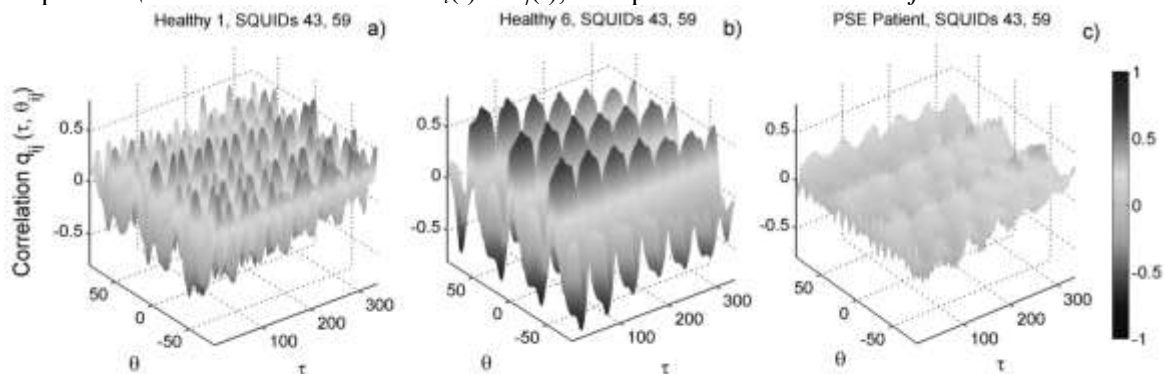


Рисунок 2. 3D кросс-корреляторы $q_{ij}(\tau, \theta_{ij})$, вычисленные для МЭГ-сигналов двух здоровых испытуемых (а. б) и пациента с фоточувствительной эпилепсией (с). Сигналы-отклики фиксировались с областей коры головного мозга в окрестностях 43 и 59 СКВИД-сенсоров.

Таким образом, отметим, что первопричина патологии – нарушения частотно-фазовой синхронизации с появлением высокочастотных, 50 и 100 Гц составляющих, в сигналах-откликах, фиксируемых для указанных областей коры головного мозга на воздействия цветowych стимулов. Поскольку наиболее выражено высокочастотные составляющие проявляются в сигналах-откликах, фиксируемых сенсором 59, а также сенсором 10 [4, 5], то исследование состояния областей коры головного мозга с помощью анализа сигналов-откликов сенсоров 10 и 59, оказывается достаточным для диагностики ФЧЭ. Однако такой анализ оказывается недостаточным для оценки эффективности терапевтических воздействий. Это обусловлено тем, что причины нарушений частотно-фазовой синхронизации в некоторых областях коры головного мозга иногда не связаны с появлением в спектрах сигналов-откликов высокочастотных (~50 Гц) составляющих, а могут быть связаны с асимметрией 3D кросс-корреляторов. Анализ всех обнаруженных диагностических критериев является объективно верным в оценке терапии пациента.

5. Заключение и выводы

Показано, что анализ сигналов магнитоэнцефалограмм, фиксируемых в условиях воздействия мерцающих цветowych стимулов на пациента с фоточувствительной эпилепсией и группу здоровых волонтеров, позволяет определить принципы диагностирования этой патологии и предложить способы оценки эффективности используемых терапевтических воздействий. С помощью двухпараметрических кросс-корреляторов, полученных на основе метода фликкер-шумовой спектроскопии, показано, что нарушения частотно-фазовой синхронизации в фиксируемых сигналах-откликах пациента связаны не только с появлением высокочастотных составляющих (50÷100 Гц) в спектрах мощности исследуемых сигналов-откликов, фиксируемых в определенных областях скальпа пациента, как было установлено ранее, но и с изменениями высокочастотных хаотических составляющих сигналов-откликов в других участках, приводящих к деформации формы кросс-корреляторов.

В заключение следует указать, что при многократном тестировании одного и того же испытуемого фиксируемые биомедицинские сигналы могут заметно отличаться, так что внутриндивидуальная и межиндивидуальная вариабельности могут отказаться соизмеримыми [10]. При этом речь идет о вариациях не только ФШС параметров хаотических составляющих биомедицинских сигналов, но и перестраивающихся в процессе жизнедеятельности наборах «резонансных» составляющих. «ФШС-прибор» как чувствительный к выявлению особенностей измеряемых сигналов при их параметризации инструмент мог бы быть эффективно использован при всестороннем анализе феномена такой внутриндивидуальной вариабельности. Возможно, строго определенные диапазоны изменяющихся резонансных частот и пределы допустимых изменений значений ФШС параметров при наборе «стандартных» воздействий в большей мере могут рассматриваться как «диагностические показатели индивидуальности» каждого организма. При этом, как показывают приводимые примеры, свойственный организму уровень частотно-фазовой синхронизации, выявляемый при анализе ФШС кросс-корреляторов, не столь сильно «привязан» к индивидуальным чертам биомедицинских сигналов, и именно поэтому может стать фактором не только диагностирования, но и выбора терапии и динамики лечения пациента.

Представленная в данной работе фликкер-шумовая спектроскопия, как один из подходов «наук о данных» или «наук о сложности», указывает на возможный путь развития интеллектуального анализа биомедицинских и физиологических данных с целью поиска диагностических и прогностических критериев различных нейродегенеративных и неврологических заболеваний человека. Симбиотическое сочетание ФШС с другими методами машинного обучения позволит продвинуться в понимании коллективных явлений, реализуемых в самом уникальном сложном составном объекте природы – головном мозге человека.

6. Благодарности

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его

конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров. Отдельные результаты настоящего исследования были получены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов №№ 12-02-31044 мол_а, 14-02-31385 мол_а, 15-02-01638 а, 16-32-60071 мол_а_дк.

7. Литература

- [1] Рангайян, Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход / Р.М. Рангайян – М.: Физматлит, 2007. – 440 с.
- [2] Тимашев, С.Ф. Фликкер-шумовая спектроскопия: информация в хаотических сигналах / С.Ф. Тимашев – М.: Физматлит, 2007. – 248 с.
- [3] Timashev, S.F. Review of flicker noise spectroscopy in electrochemistry / S.F. Timashev, Yu.S. Polyakov // *Fluctuation and Noise Letters*. – 2007. – Vol. 7(2). – P. R15-R47.
- [4] Timashev, S.F. Analysis of biomedical signals by flicker-noise spectroscopy: identification of photosensitive epilepsy using magnetoencephalograms / S.F. Timashev, Yu.S. Polyakov, R.M. Yulmetyev, S.A. Demin, O.Yu. Panischev, S. Shimojo, J. Bhattacharya // *Laser Physics*. – 2009. – Vol. 19(4). – P. 836-854.
- [5] Timashev, S.F. Frequency and phase synchronization in neuromagnetic cortical responses to flickering-color stimuli / S.F. Timashev, Yu.S. Polyakov, R.M. Yulmetyev, S.A. Demin, O.Yu. Panischev, S. Shimojo, J. Bhattacharya // *Laser Physics*. – 2010. – Vol. 20(3). – P. 604-617.
- [6] Panischev, O.Yu. Cross-correlation markers in stochastic dynamics of complex systems / O.Yu. Panischev, S.A. Demin, J. Bhattacharya // *Physica A*. – 2010. – Vol. 389. – P. 4958-4969.
- [7] Panischev, O.Y. Use of cross-correlation analysis of EEG signals for detecting risk level for development of schizophrenia / O.Y. Panischev, S.A. Demin, A.Y. Kaplan, N.Y. Varaksina // *Biomedical Engineering*. – 2013. – Vol. 47(3). – P. 153-156.
- [8] Bhattacharya, J. Nonlinear dynamics of evoked neuromagnetic responses signifies potential defensive mechanisms against photosensitivity / J. Bhattacharya, K. Watanabe, S. Shimojo // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. – 2004. – Vol. 14. – P. 2701-2720.
- [9] Watanabe, K. Neuromagnetic responses to chromatic flicker: Implications for photosensitivity / K. Watanabe, T. Imada, K. Nihei, S. Shimojo // *Neuroreport*. – 2002. – Vol. 13. – P. 2161-2165.
- [10] Coan, J.A. A capability model of individual differences in frontal EEG asymmetry / J.A. Coan, J.J.B. Allen, P.E. McKnight // *Biological Psychology*. – 2006. – Vol. 72. – P. 198-207.

Flicker-noise spectroscopy analysis of magnetoencephalogram signals in diagnosis of photosensitive epilepsy

S.A. Demin¹, O.Y. Panishev¹, R.R. Latypov¹, S.F. Timashev²

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kremlevskaya 18, Kazan, Russia, 420008

²Karpov Institute of Physical Chemistry, Vorontsovo pole 10, Moscow, Russia, 105064

Abstract. In paper we use the Flicker Noise Spectroscopy (FNS) to study the induced human neuromagnetic signals from healthy subjects and patient with photosensitive epilepsy. This approach allows to derive the unique information about the epilepsy - related pathological abnormalities. In earlier authors works the diagnostic criteria for photosensitive epilepsy have been founded, associated by determining the abnormalities of the frequency-phase synchronization between the cerebral cortex areas. Our further FNS studies have revealed the pathological changes in frequency-phase synchronization manifested in high frequency dynamics and in structure of 3D cross correlation. The revealed laws enable to create the new diagnostic criteria and to examine the treatment efficiently of this pathology.